

D3

①

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

SCIENCE REFERENCE LIBRARY

⑪ Veröffentlichungsnummer:

0 184 058
A2

⑫ **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

⑲ Anmeldenummer: 85114568.0

⑤① Int. Cl.⁴: **C 07 D 209/28**
A 61 K 31/40

⑳ Anmeldetag: 16.11.85

③① Priorität: 01.12.84 DE 3443993

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
11.06.86 Patentblatt 86/24

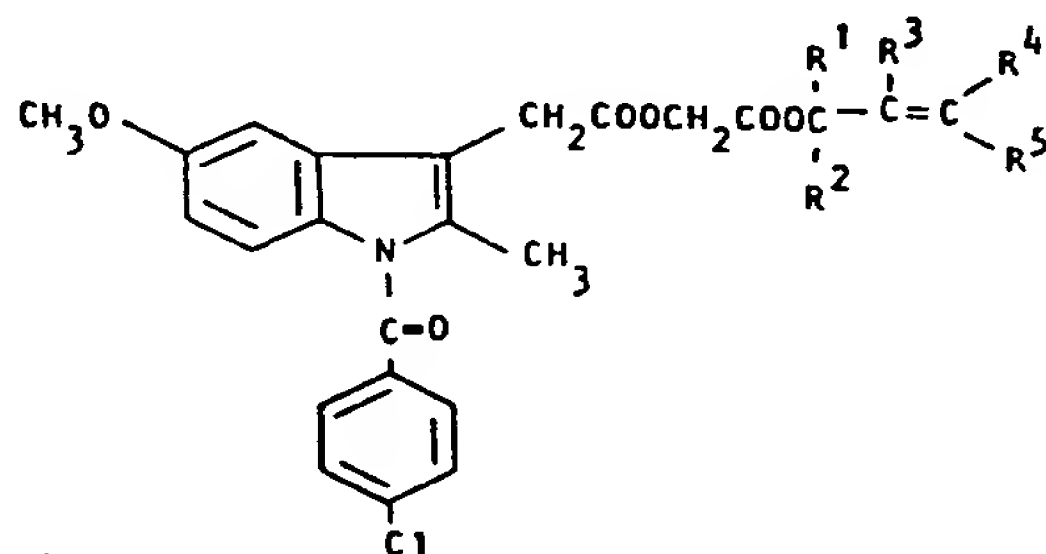
⑧④ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

⑦① Anmelder: BAYER AG
Konzernverwaltung RP Patentabteilung
D-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)

⑦② Erfinder: Samaan, Samir, Dr.
Claudiusweg 9
D-5600 Wuppertal 1(DE)

⑤④ Verfahren zur Herstellung von neuen Indolderivaten und deren Verwendung.

⑤⑦ Die neuen Indolderivate der Formel



in der

n für die Zahl 0 oder 1 steht,

verbunden sein können, können durch Umsetzung eines Ammonium- oder Phosphoniumsalzes der entsprechenden Indolcarbonsäure mit einem Halogenessigsäure-allyl-ester hergestellt werden. Die neuen Verbindungen können zur Herstellung von Acemetacin verwendet werden. Die neuen Indolderivate haben eine pharmakologische Wirkung.

in der
R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten,

R³ Wasserstoff, Niederalkyl oder Halogen bedeuten,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Niederalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Aryl bedeuten, wobei R⁴ und R⁵ auch für Niederalkylen stehen können, und

wobei R² und R⁵ durch eine Alkylenbrücke der Formel

EP 0 184 058 A2

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

5090 Leverkusen, Bayerwerk

Konzernverwaltung RP
Patentabteilung

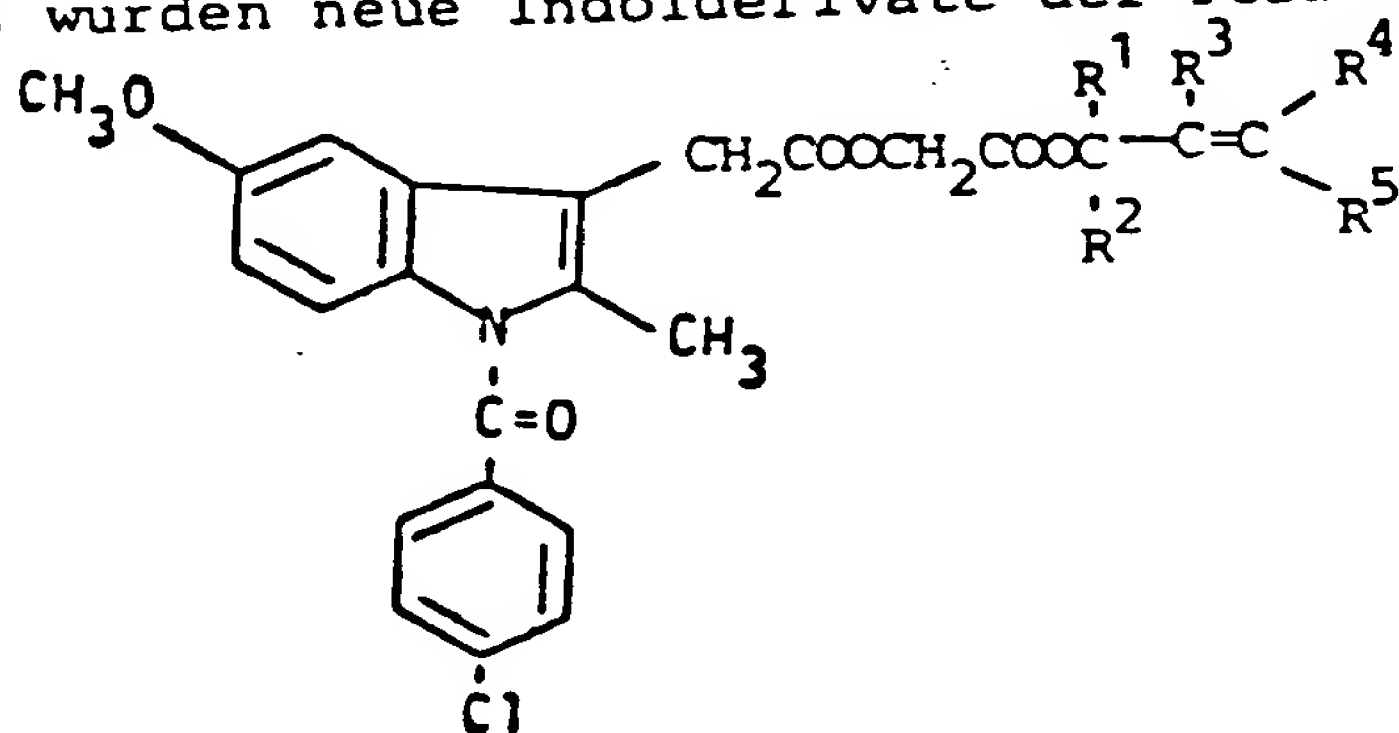
Mn/by-c

Verfahren zur Herstellung von neuen Indolderivaten und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft neue Indolderivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Herstellung von Acemetacin und ihre Verwendung als Arzneimittel.

- 5 Die Herstellung der Indolderivate 1-(p-Chlorbenzyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-acetoxyessigsäure-tetrahydropyranylester und des entsprechenden Furanylesters (der sogenannte Acemetacin-tetrahydropyranylester bzw. furanylester) ist aus der EP 00 87 655 bekannt. Ähnliche Verbindungen werden in der EP 00 88 252 und der EP 00 87 657
- 10 beschrieben.

Es wurden neue Indolderivate der Formel



(I),

in der

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten,

R^3 Wasserstoff, Niederalkyl oder Halogen bedeuten,

5 R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Niederalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Aryl bedeuten, und wobei R^4 und R^5 auch für Niederalkenyl stehen können, und

wobei R^2 und R^5 durch eine Alkylenbrücke der Formel



in der

n für die Zahl 0 oder 1 steht,

verbunden sein können, gefunden.

Die neuen Indolderivate sind 1-(p-Chlorbenzyl)-5-methoxy-
15 2-methylindol-3-acetoxyessigsäureallylester (Acemetacinallylester).

Sie können besonders vorteilhaft zur Herstellung von Acemetacin verwendet werden. Acemetacinallylester selbst haben eine bedeutende pharmakologische Wirkung.

20 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bedeutet Niederalkyl im allgemeinen einen geradkettigen oder verzweigten

5 Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien die folgenden Niederalkylreste genannt: Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl und Isohexyl. Besonders bevorzugte Niederalkylreste sind Methyl und Ethyl.

10 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bedeutet Niederalkenyl im allgemeinen einen ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen und mit bevorzugt einer Doppelbindung. Beispielsweise seien die folgenden Niederalkenylreste genannt: Vinyl, Allyl, Buten-(2)-yl und Penten-(2)-yl.

15 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bedeutet Halogen im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt Chlor.

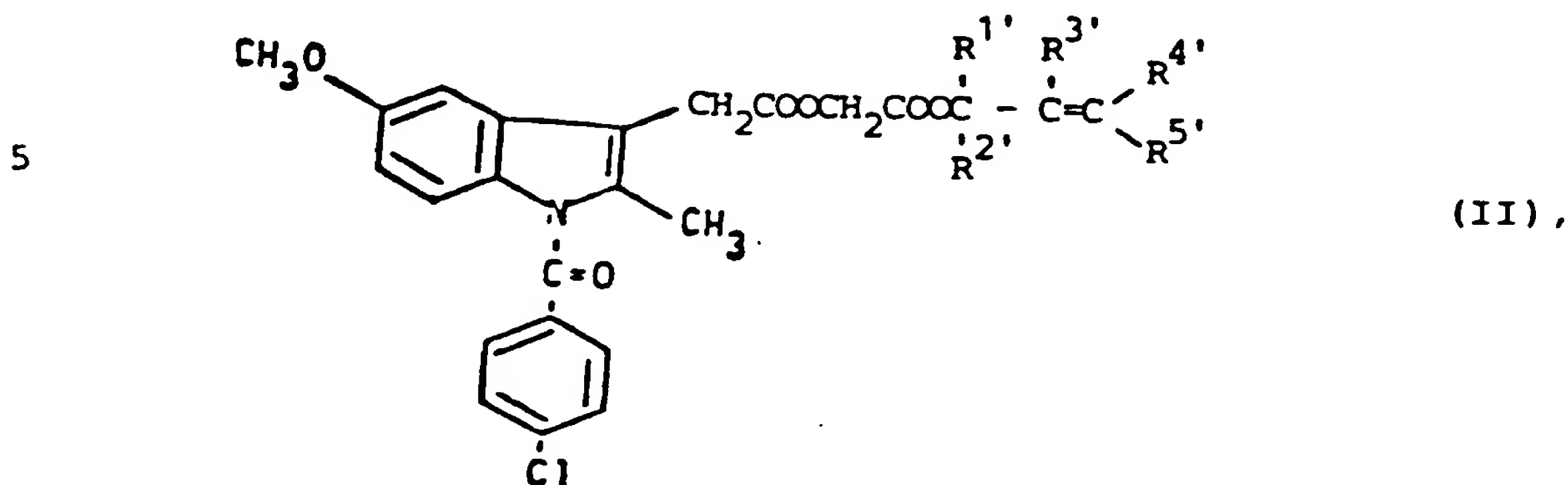
20 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bedeutet Aryl im allgemeinen einen aromatischen Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien die folgenden Arylreste genannt: Phenyl, Biphenyl, Naphthyl und Benzyl. Bevorzugter Arylrest ist Phenyl.

Die Arylreste können gegebenenfalls substituiert sein. In diesem Fall ist der Arylrest im allgemeinen durch 1 bis 3, bevorzugt 1 oder 2, Reste substituiert.

25 Als mögliche Reste seien Halogene, wie Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt Chlor, oder Niederalkyl (C_1 bis etwa C_6), bevorzugt Methyl und Ethyl, genannt.

Falls die Reste R^2 und R^5 durch eine Alkylenbrücke verbunden sind, entstehen Cyclopentenyl- bzw. Cyclohexenylringe.

Indolderivate der Formel



in der

$R^{1'}$ und $R^{2'}$ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

$R^{3'}$ Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Chlor bedeutet,

10 $R^{4'}$ und $R^{5'}$ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Phenyl, Benzyl, Toly1 oder 4-Chlor-phenyl bedeuten,

wobei $R^{2'}$ und $R^{5'}$ durch den Rest



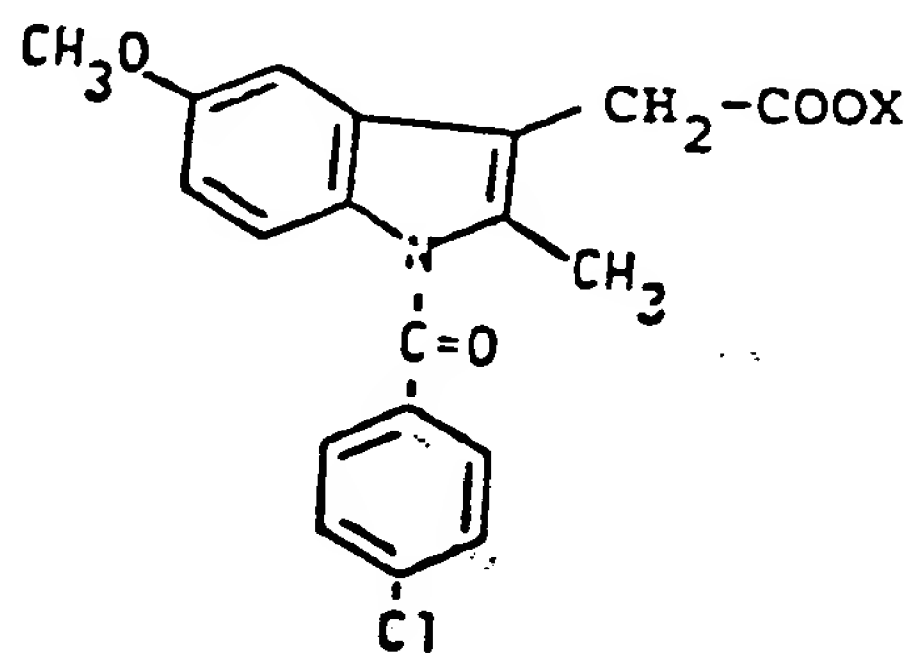
15 verbunden sein können, werden bevorzugt.

Im einzelnen seien die folgenden Acemetacinallylester genannt:

5 Acemetacin-allylester,
Acemetacin-methallylester,
Acemetacin-cinnamylester,
Acemetacin-2-chlor-allylester,
Acemetacin-crotylester,
Acemetacin-p-chlor-cinnamylester,
Acemetacin-cyclohexenylester und
10 Acemetacin-hexadienylester.

Im besonderen bevorzugt ist der Acemetacinallylester.

Es wurde auch ein Verfahren zur Herstellung der neuen Indolderivate gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Salze der Indolcarbonsäure der Formel

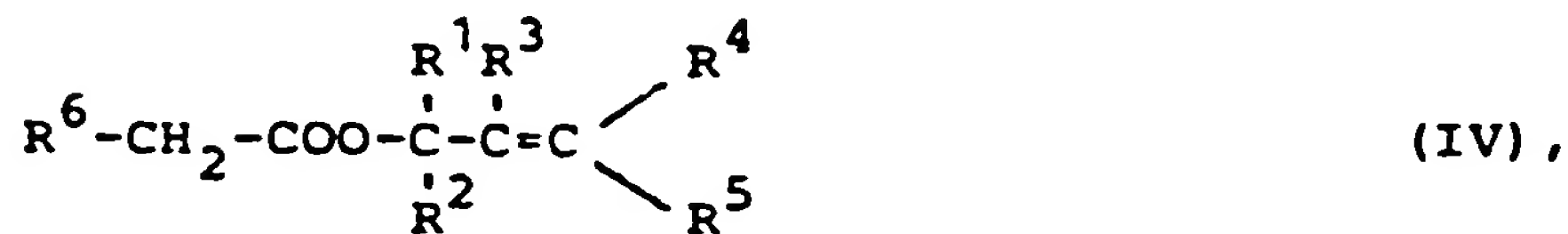


(III),

in der

X für Wasserstoff oder einen Ammonium- oder Phosphoniumrest steht,

mit einem Halogenessigsäureallylester der Formel



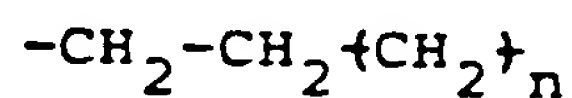
in der

5 R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff
oder Niederalkyl bedeuten,

R^3 Wasserstoff, Niederalkyl oder Halogen bedeutet,

10 R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
Niederalkyl oder gegebenenfalls substituiertes
Aryl bedeuten, wobei R^4 und R^5 auch für Nieder-
alkenyl stehen können,

wobei R^2 und R^5 durch eine Alkylenbrücke der Formel



in der

n für die Zahl 0 oder 1 steht,

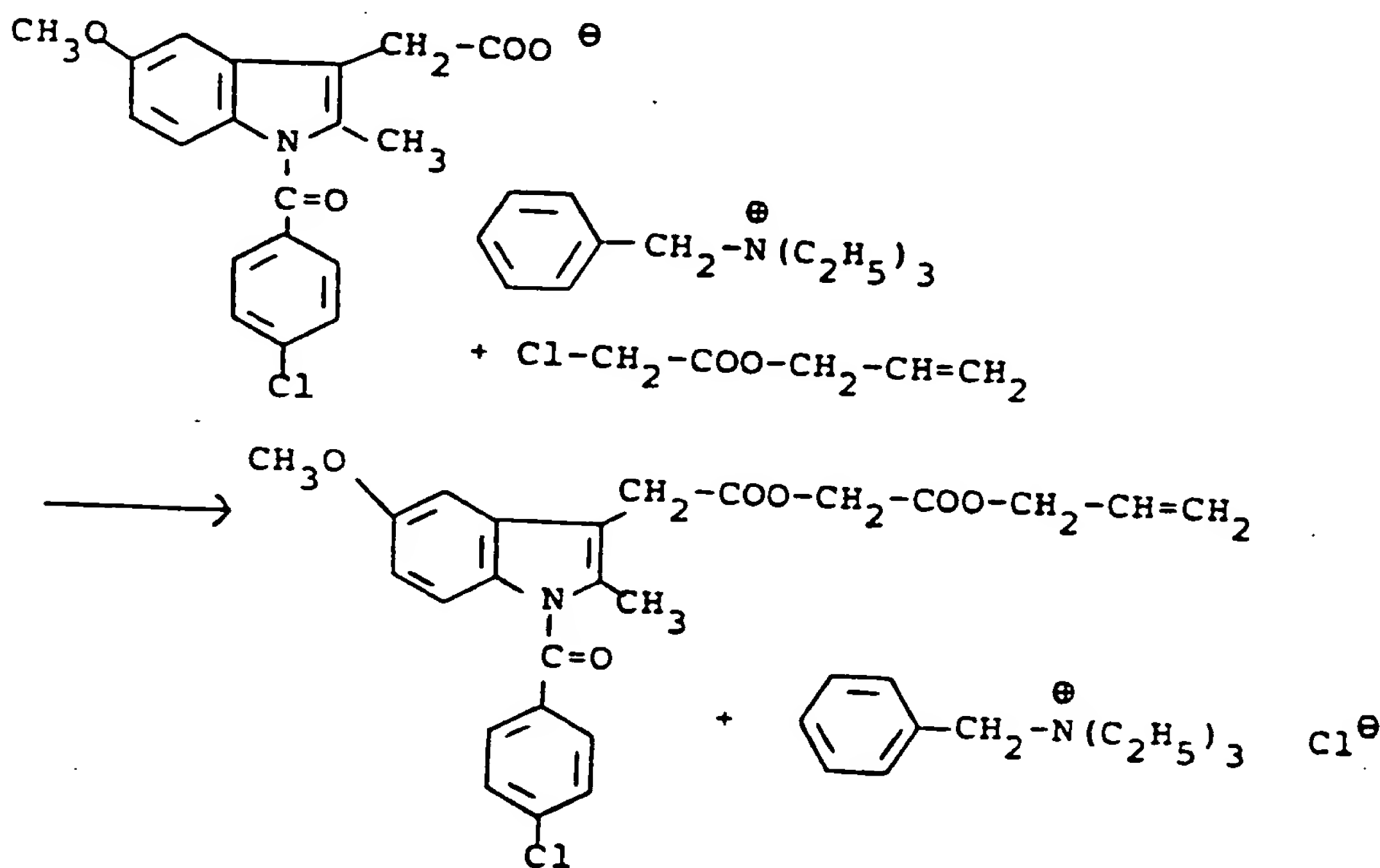
15 verbunden sein können, und

R^6 für Halogen steht,

in Gegenwart von Lösungsmitteln im Temperaturbereich von -30 bis $+110^\circ\text{C}$ umgesetzt.

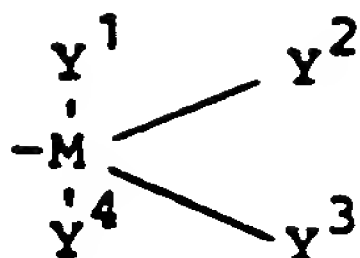
Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch die folgende Reaktionsgleichung erläutert werden:

5



Die Ammonium- oder Phosphoniumsalze der Indolcarbonsäure für das erfindungsgemäße Verfahren sind an sich bekannt (Arzneimittelforschung 30, 1314 (1980)).

10 Als Ammonium- bzw. Phosphoniumreste seien Reste der Formel



in der

M für Stickstoff oder Phosphor steht und

5 Y^1 bis Y^4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
Alkyl, Cycloalkyl, Aryl bedeuten,

genannt.

10 Alkyl bedeutet hierbei erfindungsgemäß einen gerad-
kettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest
mit 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise
seien die folgenden Alkylreste genannt:

Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl,
Pentyl, Isopentyl, Hexyl und Isohexyl.

15 Aryl bedeutet hierbei erfindungsgemäß einen aromatischen
Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen.
Beispielsweise seien Phenyl, Biphenyl, Benzyl und
Naphthyl genannt.

20 Cycloalkyl bedeutet hierbei erfindungsgemäß einen
cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 4 bis 8, bevorzugt
5 oder 6, Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien die
folgenden Cycloalkylreste genannt: Cyclobutyl, Cyclo-
pentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl.

Besonders bevorzugt werden tertiäre oder quartäre Ammoniumsalze mit Methyl, Ethyl, Phenyl und Benzylresten.

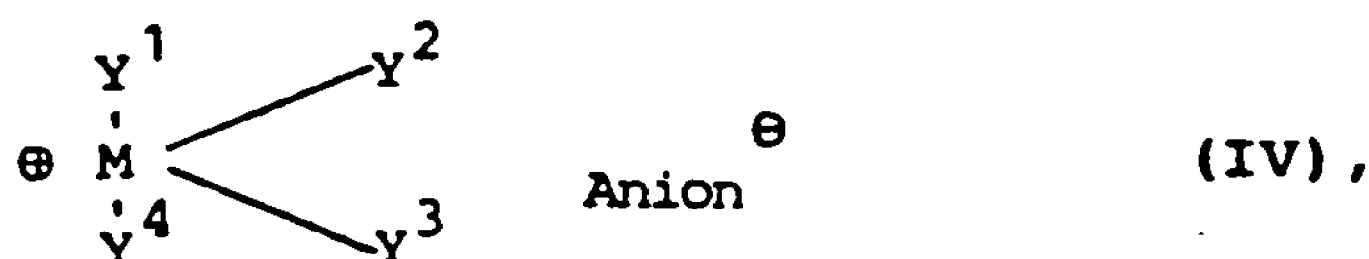
5 Halogenessigsäureallylester für das erfindungsgemäße Verfahren sind an sich bekannt (J. Polymer. Sci. 3, 278 (1948), C.A, 2632 (1949)) und können beispielsweise durch Umsetzung von Halogenessigsäuren und Allylalkoholen oder aus Chloracetylchlorid bzw. Bromacetylbromid und Allylalkoholen in Gegenwart
10 einer Base, z.B. Anilin hergestellt werden. Beispielsweise seien die folgenden Halogenessigsäureallylester genannt: Chloressigsäureallylester, Chloressigsäure-1-cinnamylester, Chloressigsäure- β -methallylester, Bromessigsäure-allylester, Bromessigsäure- α -methallylester, Chloressigsäure-cyclohexenylester,
15 Chloressigsäure- α -chlorallylester, Chloressigsäure-p-chlorcinnamylester, Chloressigsäure-hexadienylester und Chloressigsäure-crotylester.

Bevorzugte Halogenessigsäureallylester für das erfindungsgemäße Verfahren sind Chloressigsäure-allylester, Chloressigsäure- α -methallylester, Chloressigsäure-cinnamylester.
20

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen im Temperaturbereich von -30 bis +110°C, bevorzugt 0 und
25 50°C, durchgeführt.

- Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen unter Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei einem Unter- oder Überdruck, beispielsweise im Druckbereich von 1 bis 6 bar, durchzuführen. Lösungsmittel für das erfindungsgemäße Verfahren sind im allgemeinen inerte organische Lösungsmittel. Bevorzugt werden polare, aprotische Lösungsmittel wie z.B. Chloroform, Dichlormethan, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäure-triamid und Formamid.
- 5
- 10 In einer besonderen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Umsetzung in einer Zweiphasenreaktion durchgeführt. Hierbei kann in einem flüssig-flüssig Zweiphasensystem, wobei Wasser die zweite Phase darstellt, oder in einem fest-flüssig-
- 15 Zweiphasensystem, mit der Indolcarbonsäure bzw. ihren Salzen als kristalline Phase gearbeitet werden. Als organische Lösungsmittel werden hierbei Toluol, Dichlormethan, Ethylacetat, Chloroform, Aceton und Methylisobutylketon besonders bevorzugt.
- 20 Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens in einem Zweiphasensystem setzt man im allgemeinen einen Phasentransferkatalysator zu.

Phasentransferkatalysatoren für das erfindungsgemäße Verfahren können Verbindungen der Formel



sein,
in der

Y¹ bis Y⁴ die obengenannte Bedeutung haben und es sich
bei dem Anionum einen anorganischen oder orga-
nischen Säurerest handelt.

Anione können beispielsweise Halogenide, bevorzugt
Chloride und Bromide, Sulfate und Hydrogensulfate
oder Acetate sein.

Bevorzugt seien die folgenden Phasentransferkataly-
satoren genannt: Benzyl-triethylammoniumchlorid,
Tetrabutylammoniumbromid, Tetrabutylammoniumhydrogen-
sulfat, Methyl-trioctylammoniumchlorid, Tetrabutyl-
phosphoniumbromid und Hexadecyl-tributylphosphonium-
bromid.

Der Phasentransferkatalysator wird im allgemeinen in
einer Menge von 0,05 bis 20 Mol-%, bevorzugt von 1 bis
10 Mol-%, bezogen auf die Indolcarbonsäure eingesetzt.

Bei Verwendung der freien Indolcarbonsäure wird das
erfindungsgemäße Verfahren bevorzugt in Gegenwart von
Basen durchgeführt werden. Als Basen seien Alkali
(bevorzugt Natrium und Kalium)- und Erdalkali (bevorzugt
Magnesium und Calcium)- Hydroxide und Carbonate ge-
nannt. Die Base wird im allgemeinen in einer Menge von

1 bis 20 Mol, bevorzugt 1,05 bis 10 Mol, bezogen auf 1 Mol Indolcarbonsäure eingesetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann beispielsweise wie folgt durchgeführt werden:

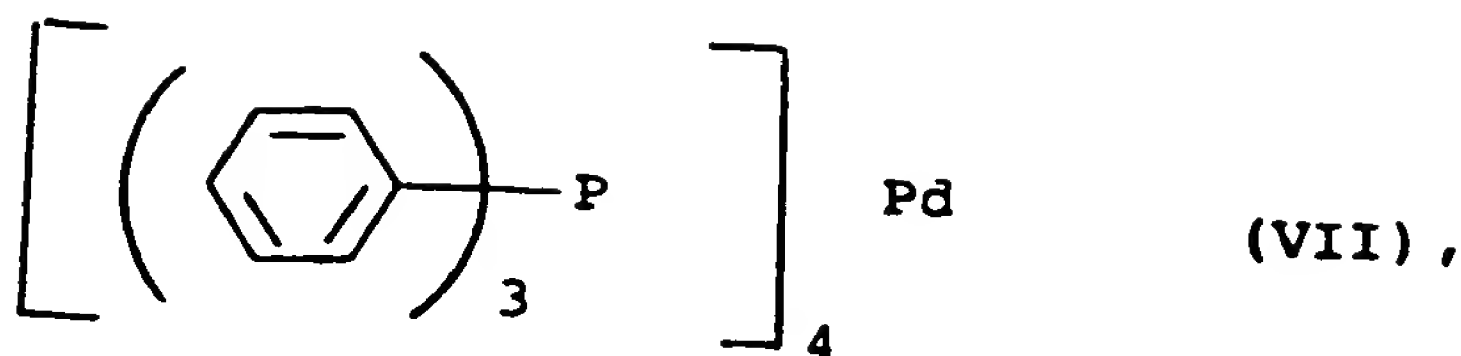
- 5 Die Reaktionskomponenten werden in dem gewählten Reaktionsmedium bei der erfindungsgemäßen Temperatur umgesetzt. Nach erfolgter Umsetzung wird in an sich bekannter Weise aufgearbeitet.

- 10 Die Aufarbeitung erfolgt im allgemeinen durch Trennung der wasserlöslichen Anteile durch Waschen mit Wasser, Filtrieren und Trocknen der organischen Phase und gegebenenfalls durch Chromatographieren an Siliciumdioxid.

- 15 Die erfindungsgemäßen Acemetacinallylester können zur Herstellung von Acemetacin verwendet werden. Acemetacin ist ein bekannter Wirkstoff mit anti-inflammatorischen Eigenschaften (Arzneimittelforschung 30, 1314 (1980)).

- 20 Die Herstellung des Acemetacins aus dem Acemetacinallylester ist dadurch gekennzeichnet, daß man den Acemetacinallylester in Gegenwart eines Phosphin-palladium-O-komplexes und eines Nucleophils im Temperaturbereich von 10 bis 150°C umsetzt.

- 25 Phosphin-palladium-O-komplexe für das erfindungsgemäße Verfahren sind beispielsweise Tetrakis-(triarylphosphin)-palladium-O-komplexe, beispielsweise die Verbindung



in der der Phenylring durch weitere Reste, beispielsweise eine oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen, substituiert sein kann.

Nucleophile für das erfindungsgemäße Verfahren sind beispielsweise primäre Amine, sekundäre Amine oder Anionen C-H-acider Verbindungen. Primäre und sekundäre Amine sind beispielsweise Verbindungen der Formel



10 in der

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Niederalkyl, Aryl, Cycloalkyl und Niederalkenyl bedeuten, wobei R^7 und R^8 über eine Alkylenbrücke, die gegebenenfalls Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel als Heteroatome enthalten kann, verbunden sein können, und wobei R^7 oder R^8 auch Wasserstoff bedeuten können.

15

20

Die Niederalkyl-, Aryl-, Cycloalkyl- und Niederalkenylreste entsprechen dem oben angegebenen Bedeutungsumfang.

Falls R^7 und R^8 durch eine Brücke verbunden sind, entstehen 5- oder 6-gliedrige Ringe. Außer den Alkylen-
gliedern können sie noch ein oder zwei, gleiche oder
verschiedene Heteroatome enthalten.

- 5 C-H-acide Verbindungen sind beispielsweise Ver-
bindungen der Formel



in der

- 10 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Nitril,
Acetyl, Benzoyl oder Alkoxy (C_1 bis C_6)-Carbonyl
bedeuten und gegebenenfalls durch die Gruppen



verbunden sein können.

- 15 Der Palladiumkomplex für das erfindungsgemäße Verfahren
wird in katalytischer Menge eingesetzt. Im allgemeinen
setzt man den Palladiumkomplex in einer Menge von 0,1
bis 10 Mol%, bezogen auf den Acemetacinalylester ein.

Bei Verwendung des Tetrakis-triphenylphosphin-palladiums arbeitet man in homogener Phase, wobei als Lösungsmittel inerte organische Lösungsmittel verwendet werden, bevorzugt sind Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Diethylether, Toluol, Chloroform und Methylenchlorid. Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von in situ erzeugten Phosphin-palladium-(0)-komplexen für diese Spaltung der allylischen Schutzgruppen. Hierbei wird ein üblicher Hydrierkatalysator aus Palladium auf Kohle (0,5 bis 5 %ig) verwendet und durch Zugabe der 4 bis 5-fachen molaren Mengen (auf Palladium bezogen) eines Triarylphosphins z.B. Triphenylphosphin der Palladium-(0)-komplex in situ erzeugt. Vorteil dieses Verfahrens ist die einfache Rückgewinnung des Edelmetalls durch einfache Filtration.

Die Herstellung des Acemetacins aus dem Acemetacinallylester kann beispielsweise wie folgt durchgeführt werden: Allylester, Palladium/Kohle und Triphenylphosphin werden in einem inerten Lösungsmittel, wie z.B. Toluol vorgelegt und tropfenweise mit Piperidin versetzt. Man rührt mehrere Stunden bei erhöhter Temperatur bis die Spaltung beendet ist. Es wird dann vom Katalysator abfiltriert und das Acemetacin aus dem Filtrat wie üblich isoliert.

Es ist besonders überraschend, daß sich Acemetacin erfindungsgemäß über die Acemetacinallylester in hohen Ausbeuten und hohen Reinheiten herstellen läßt, weil

weder sauer noch alkalisch hydrolysiert wird, wie dies üblicherweise bei der Abspaltung von Schutzgruppen gearbeitet wird (vgl. z.B. T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1981). Nur der
5 Allylester wird unter diesen Bedingungen gespalten, während die aktivierte Methylesterstruktur unberührt bleibt.

Die erfindungsgemäßen Acemetacinallylester haben eine hervorragende pharmakologische Wirkung. Bevorzugt ist
10 die Verwendung der erfindungsgemäßen Acemetacinallylester bei der Bekämpfung von entzündungsbedingten Erkrankungen, bei der Bekämpfung von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und die Verwendung als Antiphlogistika.

15 So wurden an dem bekannten pharmakologischen Entzündungsmodell, dem Kaolinödem der Rattenpfoten (Z.ges. exp.Med. 131, 407 (1959)) Ergebnisse erzielt, die denen der in der Pharmazie verwendeten Entzündungshemmern entsprechen und teilweise sogar übertreffen. Auch in der
20 Steigerung der Sulfhydrylgruppenaktivität von Serumproteinen, welche ein Maß für die Wirksamkeit von Antiphlogistika darstellt (Biochem. Pharmacol. 16, 115 (1967)), waren die Mehrzahl der erfindungsgemäßen Verbindungen der als Vergleichssubstanz verwendeten Flufen-
25 aminsäure deutlich überlegen.

Zur vorliegenden Erfindung gehören ebenfalls pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten, pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen einen oder mehrere

erfindungsgemäße Wirkstoffe enthalten oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

5 Unter nicht-toxischen, inerten, pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate,
10 Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen genannt.

Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z.B. Stärken,
15 Milchzucker, Rohrzucker, Glucose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z.B. Carboxymethylzellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z.B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z.B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumbicarbonat, (e) Lösungsverzögerer,
20 z.B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z.B. quartäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z.B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z.B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z.B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Poly-
25 ethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die
5 Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes, gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z.B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem
10 oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Polyethylenglykole, Fette,
15 z.B. Kakaofette und höhere Ester (z.B. C₁₄-Alkohol mit C₁₆-Fettsäure) und Wachse oder Gemische dieser Stoffe.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Ethyl-
20 alkohol, Isopropylalkohol, Ethylencarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetra-
25 hydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

5 Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendermittel, z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitanester, mikro-
10 kristalline Zellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar, und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacks-verbessernde Zusätze, z.B. Pfefferminzöl und
15 Eukalyptusöl und Süßmittel, z.B. Saccharin, enthalten.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der
20 Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Wirkstoffen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen
25 Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten

Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

5 Zur vorliegenden Erfindung gehört auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe sowie von pharmazeutischen Zubereitungen, die einen oder mehrere erfindungsgemäße Wirkstoffe enthalten, in der Human- und Veterinärmedizin zur Verhütung, Besserung und/oder Heilung der oben angeführten Erkrankungen.

10 Die Wirkstoffe oder die pharmazeutischen Zubereitungen können lokal, oral, parenteral, intraperitoneal und/oder rectal, vorzugsweise oral, appliziert werden.

15 Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,1 bis etwa 200, vorzugsweise 0,5 bis 10 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe, vorzugsweise in 20 Mengen von 0,1 bis 2,0 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objektes, der Art und der Schwere der Erkrankung.

Beispiel 1

Allyl-1(4-chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indol-acetoxy-
acetat (Acemetacin-allylester)

- 5 25 g Indometacin, 10 g Kaliumcarbonat und 1,0 g Benzyl-
triethylammoniumchlorid in 140 ml Aceton werden 30 Minuten
bei 50 bis 60°C gerührt. Anschließend werden 10,1 g
Chloressigsäure-allylester in 5 Minuten zugetropft. Man
rührt bei 40°C solange nach bis die Reaktion beendet
ist (DC-Kontrolle, ca. 3 Stunden). Es wird warm ab-
10 filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der
Rückstand in Ether aufgenommen (ca. 90 ml) und mit
Petrolether (40 bis 60°C) versetzt (ca. 30 ml). Man
läßt über Nacht bei -10° stehen, saugt ab und trocknet
im Vakuum.
- 15 Ausbeute: 28,0 g $\hat{=}$ 87,7 % d. Th.; Schmp. 59-61°C.

$C_{24}H_{22}ClNO_6$	(455,5)	Ber. C:	63,2	H:	4,8	N:	3,1	Cl:	7,8
		Gef.	63,1		4,9		3,1		7,6

Beispiel 2

- 20 Cinnamyl-1-(4-chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indol-
acetoxy-acetat (Acemetacin-cinnamylester)
-

10 g Indometacin, 4 g Kaliumcarbonat, 0,3 g Benzyltri-
ethylammoniumchlorid und 50 ml Aceton werden 30 Minuten

bei 50-60° gerührt. Nach Zugabe von 6,32 g Chloressigsäure-cinnamylester rührt man bei 40° 3 bis 4 Stunden nach (DC-Kontrolle). Nach Filtration und Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand zuerst aus Ether-
5 Petrolether und dann aus Aceton-Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 8,6 g \approx 58 % d.Th.; Schmp. 89-91°C

$C_{30}H_{27}ClNO_6$ (532,0): Ber. C 67,7 H 4,9 N 2,6 Cl 6,6
Gef. 67,8 4,9 2,6 6,7

Beispiel 3

10 Methallyl-1-(4-chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indol-acetoxy-acetat (Acemetacin-methallylester)

10 g Indometacin, 4,0 g Kaliumcarbonat, 0,4 g Benzyl-triethylammoniumchlorid und 60 ml Aceton werden 30 Minuten bei 56°C gerührt. Nach Zugabe von Chloressigsäure-
15 methallylester rührt man 3 Stunden bei 40°C nach (DC-Kontrolle). Es wird abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Toluol warm gelöst und vom ungelösten abfiltriert. Nach Abkühlen wird der Ester mit Petrolether (40-60°C) ausgefällt.

20 Ausbeute: 11 g \approx 84 % d. Th.; Schmp. 74-76°C

$C_{25}H_{24}ClNO_6$ (469,5): Ber. C 63,9 H 5,1 N 3,0 Cl 7,5
Gef. 64,0 5,2 3,0 7,5

Beispiel 4Acemetacin

- 0,03 Mol Acemetacin-allylester in 50 ml Tetrahydrofuran werden unter Stickstoff mit 0,003 Mol Tetrakis-tri-phenylphosphin-palladium-(0) versetzt. Bei 20-25°C tropft man unter Rühren 0,3 Mol Piperidin zu und rührt anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur nach (DC-Kontrolle). Unter Kühlung tropft man 200 ml halbkonzentrierte Salzsäure zu, trennt die Phasen, extrahiert die Wasserphase 2 mal mit Dichlormethan und dampft die vereinigten organischen Phasen im Vakuum ein. Der Rückstand wird aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 86-91 % d. Th.; Schmp. 150°C

Beispiele 5 und 6

- Bei analoger Arbeitsweise zu Beispiel 4 erhält man aus

Acemetacin-cinnamylester	81 % d.Th.	und aus
Acemetacin-methallylester	86 % d. Th.	Acemetacin.

Beispiel 7

- Acemetacin

Unter Stickstoff werden 31,9 g Acemetacin-allylester, 100 ml

Toluol, 2,3 g Triphenylphosphin und 0,75 g Palladium-Kohle (5 %ig) vorgelegt. Unter Rühren tropft man 11,9 g Piperidin zu und rührt anschließend 3 Stunden bei 90°C nach. Es wird heiß abfiltriert, und der Katalysator
5 mit heißem Toluol nachgewaschen. Das Filtrat wird eingedampft, der Rückstand in Dichlormethan (ca. 300 ml) aufgenommen, mit halbkonzentrierter Salzsäure (100 ml) und dann mit Wasser gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand aus Toluol
10 umkristallisiert.

Ausbeute: 27,3 g \approx 94 % d. Th.; Schmp. 150°

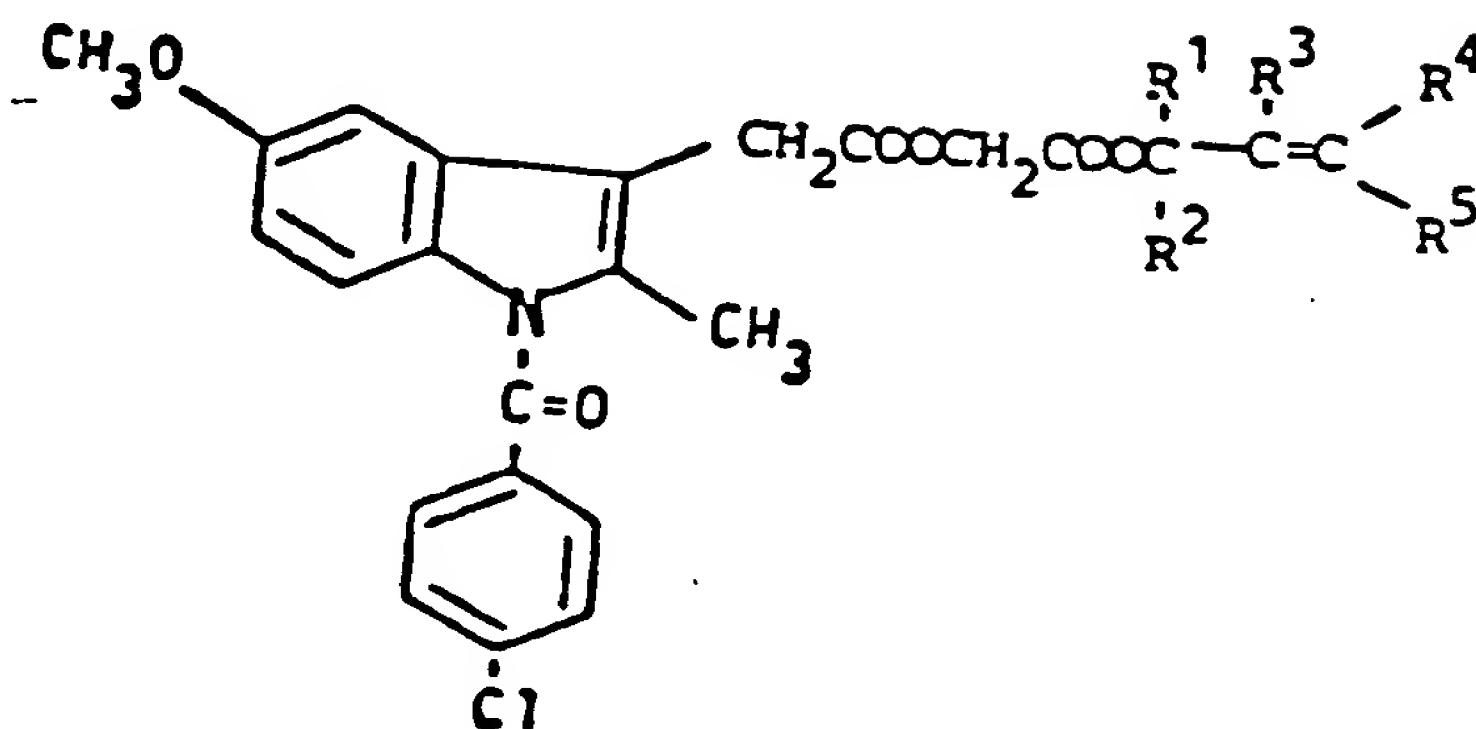
Beispiele 8 und 9

Bei analoger Arbeitsweise zu Beispiel 7 erhält man aus

	Acemetacin-cinnamylester	89 % d. Th.	und aus
15	Acemetacin-methallylester	84 % d. Th.	Acemetacin.

Patentansprüche

1. Indolderivate der Formel



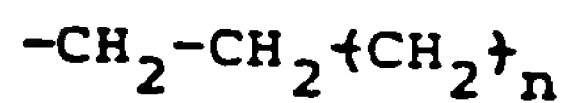
in der

5 R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten,

R^3 Wasserstoff, Niederalkyl oder Halogen bedeuten,

10 R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Niederalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Aryl bedeuten, wobei R^4 und R^5 auch für Niederalkenyl stehen können, und

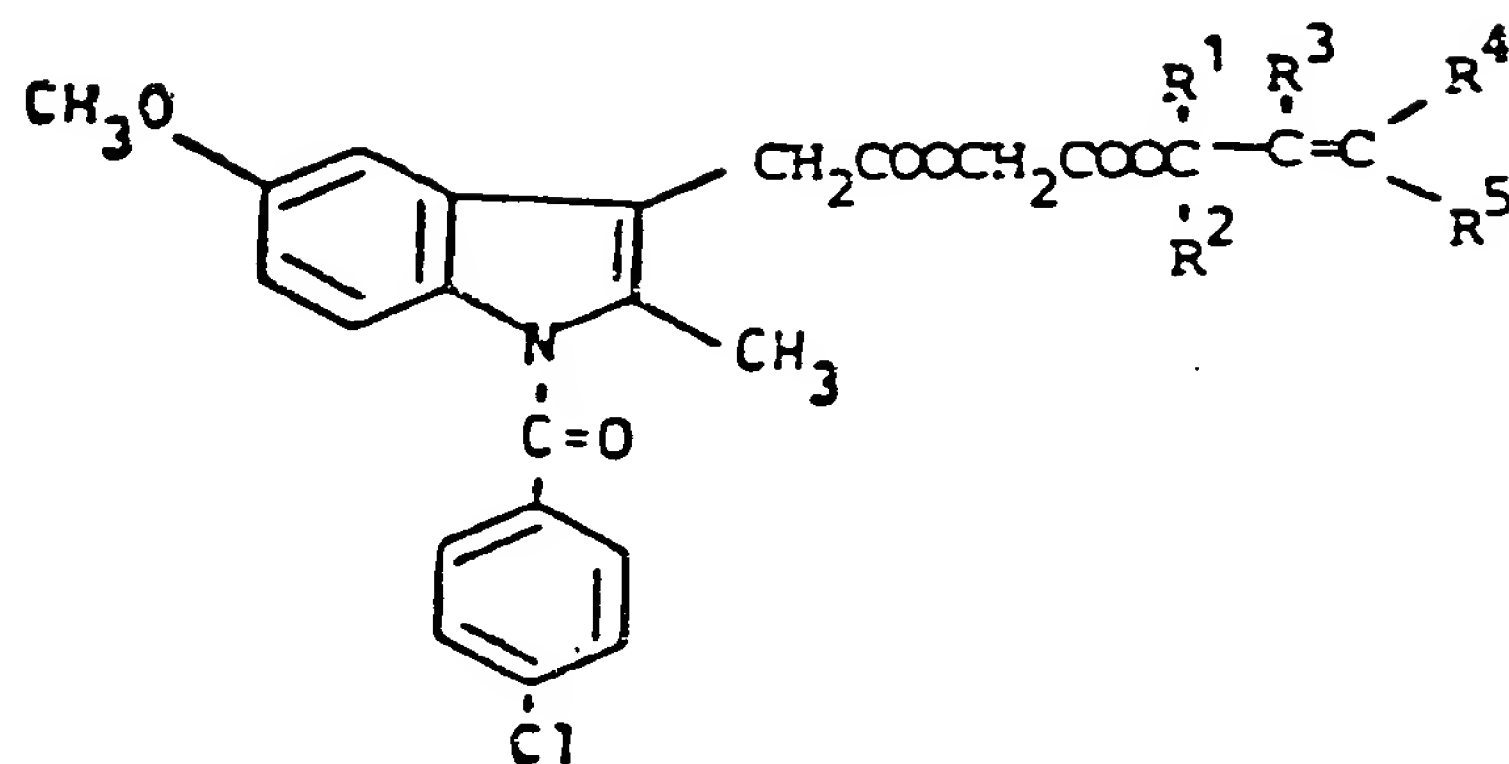
wobei R^2 und R^5 durch eine Alkylenbrücke der Formel



15 in der

n für die Zahl 0 oder 1 steht verbunden sein können.

2. Indolderivate nach Anspruch 1 der Formel



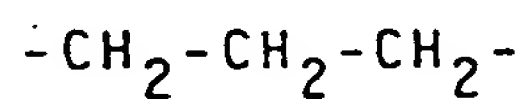
in der

$R^{1'}$ und $R^{2'}$ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

$R^{3'}$ Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Chlor bedeutet,

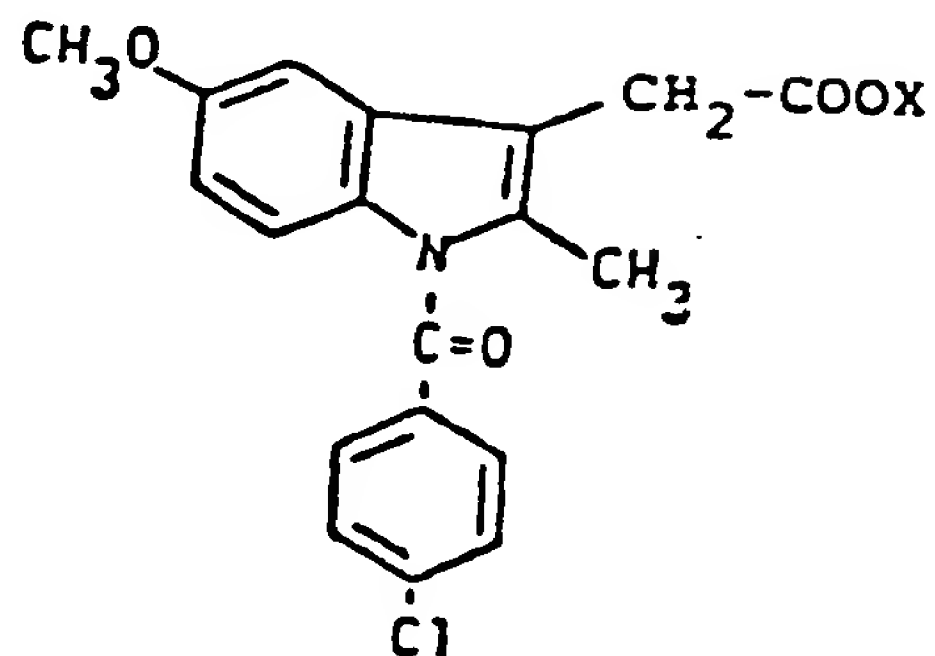
$R^{4'}$ und $R^{5'}$ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Phenyl, Benzyl, TolyI oder 4-Chlor-phenyl bedeuten,

wobei $R^{2'}$ und $R^{5'}$ durch den Rest



verbunden sein können.

3. Verfahren zur Herstellung von Indolderivaten, dadurch gekennzeichnet, daß man Salze der Indolcarbonsäure der Formel

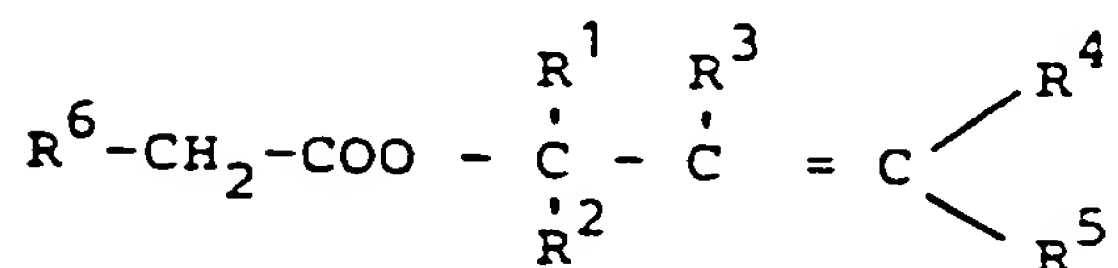


5

in der

X für Wasserstoff oder ein Ammonium- oder Phosphoniumrest steht

mit einem Halogenessigsäurealkylester der Formel



10

in der

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten,

R^3 Wasserstoff, Niederalkyl oder Halogen bedeutet,

15

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Niederalkyl oder gegebenenfalls substi-

tuiertes Aryl bedeuten, wobei R^4 oder R^5 auch für Niederalkenyl stehen können und

wobei R^2 und R^5 durch eine Alkylenbrücke der Formel



in der

n für die Zahl 0 oder 1 steht,

verbunden sein können, und

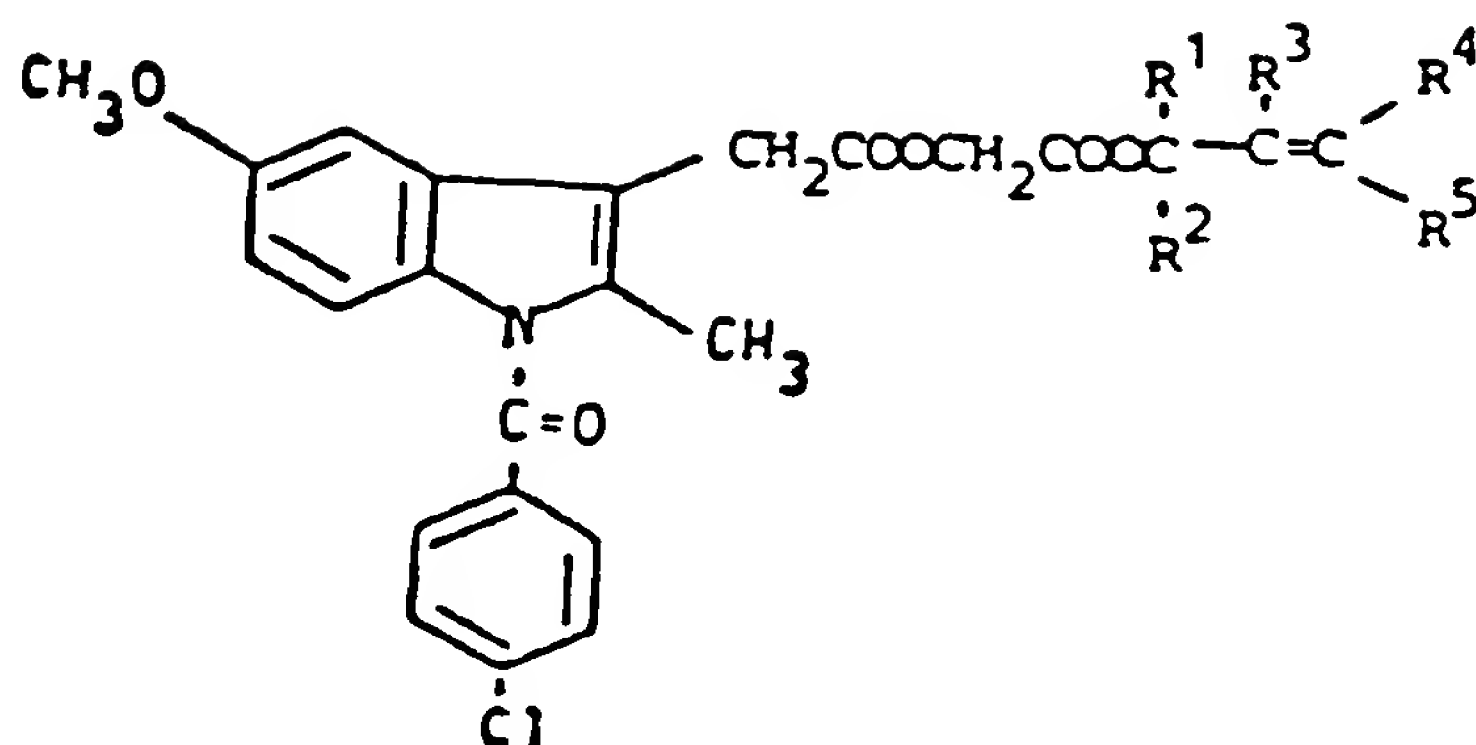
R^6 für Halogen steht,

10 in Gegenwart von Lösungsmitteln im Temperaturbereich von -30 bis $+110^\circ\text{C}$ umgesetzt.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in einem Gemisch aus organischem Lösungsmittel und Wasser durchführt.

15 5. Verfahren nach den Ansprüchen 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß es in Gegenwart einer Base durchgeführt wird.

6. Verwendung von Indolderivaten der Formel



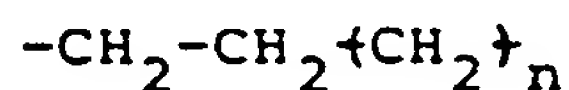
in der

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten,

5 R^3 Wasserstoff, Niederalkyl oder Halogen bedeuten,

10 R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Niederalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Aryl bedeuten, wobei R^4 und R^5 auch für Niederalkenyl stehen können, und

wobei R^2 und R^5 durch eine Alkylenbrücke der Formel



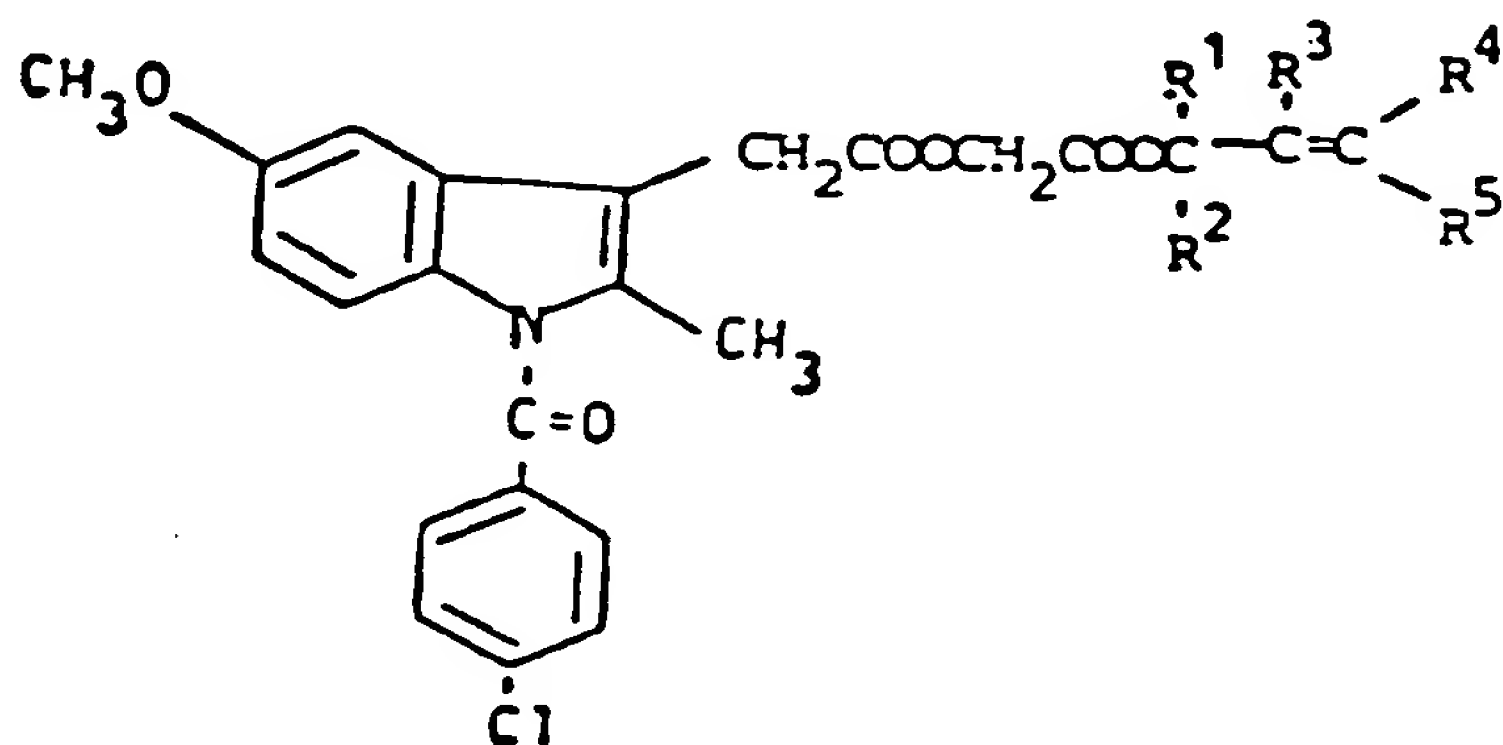
in der

n für die Zahl 0 oder 1 steht, verbunden sein können,

zur Herstellung von Acemetacin.

7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man das Indolderivat in Gegenwart eines Phosphin-palladium-0-komplexes und eines Nucleophils im Temperaturbereich von 10 bis 150°C umsetzt.

5 8. Arzneimittel, enthaltend ein Indolderivat der Formel



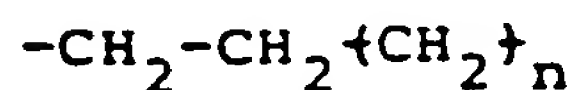
in der

10 R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten,

R^3 Wasserstoff, Niederalkyl oder Halogen bedeuten,

15 R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Niederalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Aryl bedeuten, wobei R^4 und R^5 auch für Niederalkenyl stehen können, und

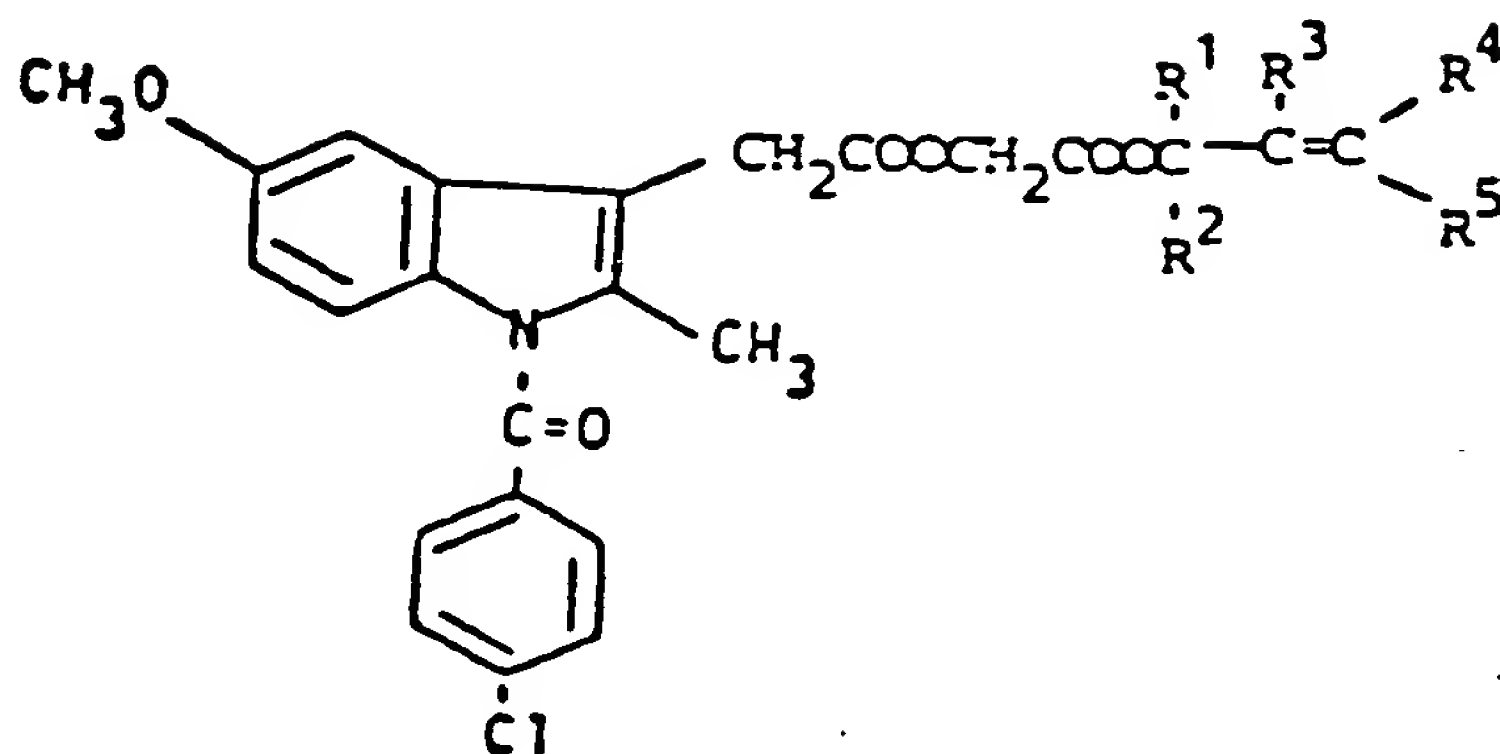
wobei R^2 und R^5 durch eine Alkylenbrücke der Formel



in der

n für die Zahl 0 oder 1 steht verbunden sein können.

9. Verwendung von Indolderivaten der Formel



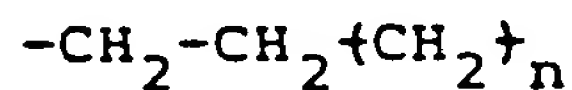
in der

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten,

R^3 Wasserstoff, Niederalkyl oder Halogen bedeuten,

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Niederalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Aryl bedeuten, wobei R^4 und R^5 auch für Niederalkenyl stehen können, und

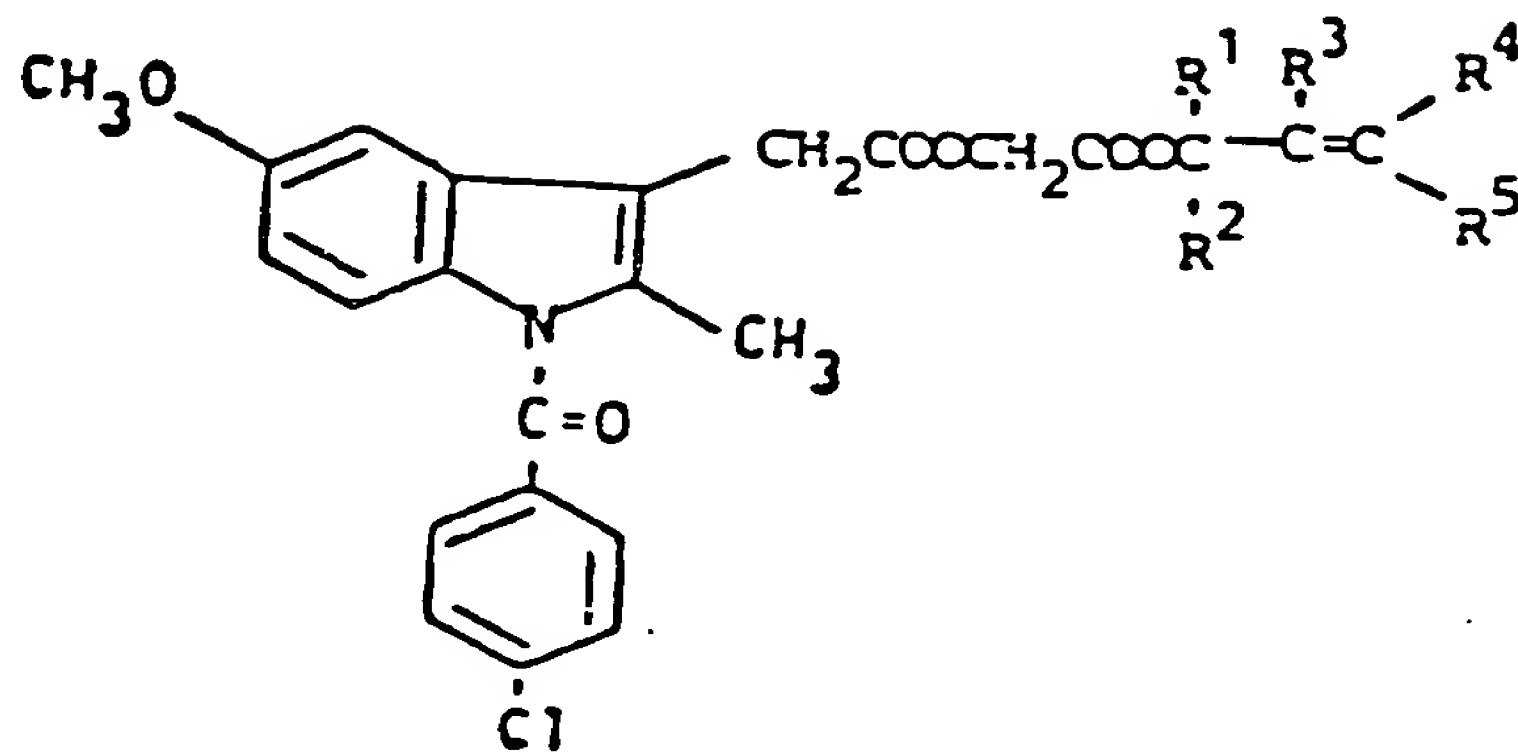
wobei R^2 und R^5 durch eine Alkylenbrücke der Formel



in der

n für die Zahl 0 oder 1 steht, verbunden sein können, zur Herstellung von Arzneimitteln für die Bekämpfung von entzündungsbedingten Erkrankungen.

10. Verwendung von Indolderivaten der Formel



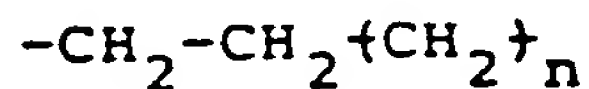
in der

5 R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten,

R^3 Wasserstoff, Niederalkyl oder Halogen bedeuten,

10 R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Niederalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Aryl bedeuten, wobei R^4 und R^5 auch für Niederalkenyl stehen können, und

wobei R^2 und R^5 durch eine Alkylenbrücke der Formel

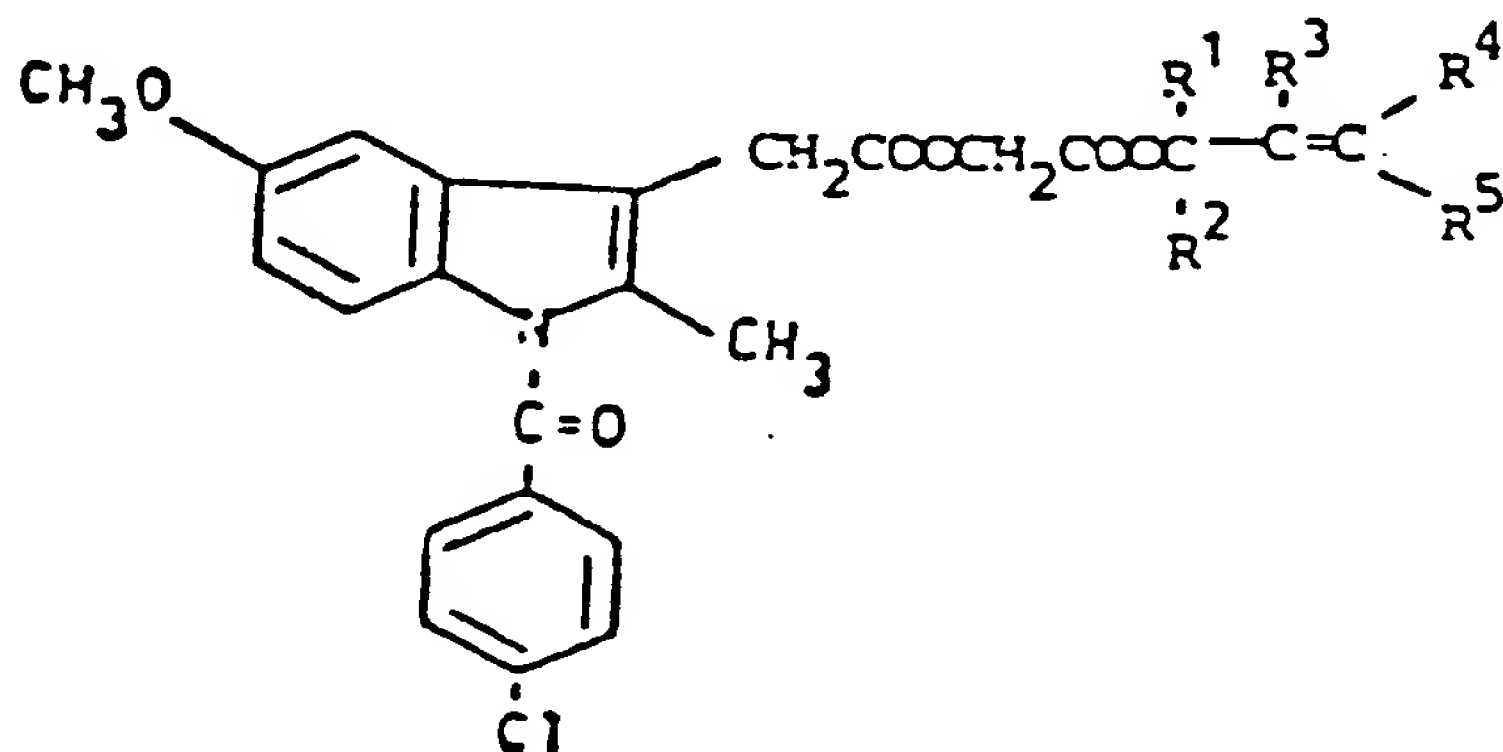


15 in der

n für die Zahl 0 oder 1 steht
verbunden sein können,

zur Herstellung von Arzneimitteln für die Bekämpfung von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises.

11. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man Indolderivate der Formel



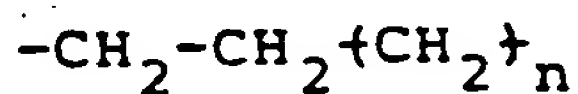
in der

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten,

10 R^3 Wasserstoff, Niederalkyl oder Halogen bedeuten,

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Niederalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Aryl bedeuten, wobei R^4 und R^5 auch für Niederalkenyl stehen können, und

15 wobei R^2 und R^5 durch eine Alkylenbrücke der Formel



in der


n für die Zahl 0 oder 1 steht verbunden sein können,

0184058

- 34 -

gegebenenfalls unter Verwendung von Hilfsstoffen
und Trägerstoffen in eine geeignete Applikations-
form überführt.

Le A 23 511

①

 Europäisches Patentamt
 European Patent Office
 Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

0 184 058
A3

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑳ Anmeldenummer: 85114568.0

㉑ Anmeldetag: 16.11.85

㉒ Int. Cl.³: C 07 D 209/28
A 61 K 31/40

THE BRITISH LIBRARY
SCIENCE REFERENCE AND INFORMATION SERVICE

㉓ Priorität: 01.12.84 DE 3443993

㉔ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
11.06.86 Patentblatt 86/24

㉕ Veröffentlichungstag des später
veröffentlichten Recherchenberichts: 24.02.88

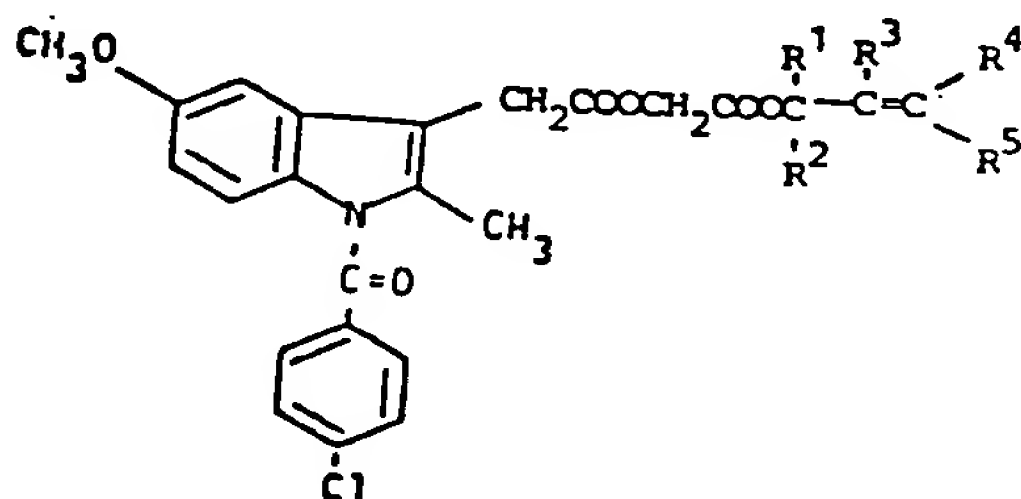
㉖ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

㉗ Anmelder: BAYER AG
Konzernverwaltung RP Patentabteilung
D-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)

㉘ Erfinder: Samaan, Samir, Dr.
Claudiusweg 9
D-5600 Wuppertal 1(DE)

㉙ Verfahren zur Herstellung von neuen Indolderivaten und deren Verwendung.

㉚ Die neuen Indolderivate der Formel



in der

n für die Zahl 0 oder 1 steht,
verbunden sein können, können durch Umsetzung eines
Ammonium- oder Phosphoniumsalzes der entsprechenden
Indolcarbonsäure mit einem Halogenessigsäure-allyl-ester
hergestellt werden. Die neuen Verbindungen können zur Her-
stellung von Acemetacin verwendet werden. Die neuen In-
dolderivate haben eine pharmakologische Wirkung.

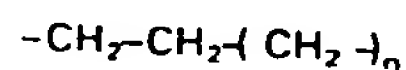
in der

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff
oder Niederalkyl bedeuten,

R³ Wasserstoff, Niederalkyl oder Halogen bedeuten,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
Niederalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Aryl be-
deuten, wobei R⁴ und R⁵ auch für Niederalkylen stehen
können, und

wobei R² und R⁵ durch eine Alkylenbrücke der Formel



EP 0 184 058 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0184058
Nummer der Anmeldung

EP 85 11 4568

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
A	EP-A-0 084 127 (SIEGFRIED AG) * Insgesamt * ---	1-11	C 07 D 209/28 A 61 K 31/40
P,X	EP-A-0 144 845 (THE GREEN CROSS CORP.) * Seiten 2,3; Ansprüche * ---	1-11	
P,A	EP-A-0 126 942 (TROPONWERKE GmbH & CO. KG) * Zusammenfassung * ---	1-11	
D,A	EP-A-0 087 657 (TROPONWERKE & CO. KG) * Seiten 1,2 * -----	1-11	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4)
			C 07 D 209/00
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 13-11-1987	Prüfer MAISONNEUVE J.A.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			